



TITLE:

二次性尿路感染症由来菌に対する サルファ剤の試験管内抗菌力にか んする検討

AUTHOR(S):

桐山, 畜夫; 佐長, 俊昭

CITATION:

桐山, 畜夫 ...[et al]. 二次性尿路感染症由来菌に対するサルファ剤の試験管内抗菌力にかんする検討. 泌尿器科紀要 1972, 18(8): 625-630

ISSUE DATE:

1972-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121405>

RIGHT:

二次性尿路感染症由来菌に対するサルファ剤の 試験管内抗菌力にかんする検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

桐 山 菅 夫
佐 長 俊 昭

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SULFA DRUGS AGAINST BACTERIA ISOLATED FROM SECONDARY URINARY TRACT INFECTION

Tadao KIRIYAMA and Toshiaki SACHO

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan
(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M.D.)*

This report deals with *in vitro* assessment of sulfa drugs on their antibacterial activity against 191 strains of bacteria which were isolated from secondary urinary tract infection during the recent six months period in our clinic.

The results obtained were summarized as follows.

1) A relation of inoculum size with MIC of sulfamethoxypyrimidine (SMP) was surveyed at the outset. As a result of this survey, it was found that even 3,200 mcg/ml of SMP could not inhibit a strain of *E. coli* from growing if 10^5 c.c./ml solution of it was used for inoculation, while the *E. coli* was fully inhibited to grow by 25 mcg/ml if 10^4 c.c./ml. A strain of *Klebsiella* proved to be much the same as the *E. coli*.

2) MICs of SMP and sulfadiazine (SD) against the bacteria were determined by plate dilution method using a solution of 10^6 c.c./ml for Gram-positives and a solution of 10^5 c.c./ml for Gram-negatives as inoculum size. Majorities of *E. coli*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and all of *Citrobacter* and *Enterococcus* had MIC more than 1,600 mcg/ml against SMP and SD. Sensitive bacteria having MIC less than 50 mcg/ml were found out in only a few percent of *E. coli*, *Pseudomonas*, *Morganella* and *Staphylococcus aureus*, and in about 40 percent of *Proteus mirabilis* which was proved to be most sensitive of all species in our series.

3) On a base of correlation of the sensitivity distribution of SMP and SD, a cross-resistance was estimated to exist closely between SMP and SD against *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Cloaca* and *Staphylococcus epidermidis*.

4) As compared with sensitivity distribution of GM, CB-PC and CEZ against *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus*, the sulfa drugs had the least sensitivity.

緒 言

1929年 Domagk が sulfa 剤を開発した当初は、sulfa 剤が抗菌活性をもつ随一の化学療法

剤で、したがって感染症に対するもっとも有効な治療法であったに違いない。penicillin が1938年 Flemming によって発見されていらい、新しい抗生物質が陸続として開発され、こんに

[illegible]

Table 2. Distribution of susceptibility of bacteria isolated from secondary urinary tract infections to sulfadiazine.

	total	MIC (mcg/ml)									
		≤12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	3,200	>3,200
<i>E. coli</i>	41					2			1	5	33
<i>Klebsiella</i>	8									1	7
<i>Proteus mirabilis</i>	11	3	1							1	6
<i>Pseudomonas</i>	18	1		1	4				1	2	9
<i>Citrobacter</i>	4									1	3
<i>Morganella</i>	5			1		1			1	2	
<i>Cloaca</i>	16					1	2	1	1	1	10
<i>Serratia</i>	6	1								2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	17		1	1	1	3				2	9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17					3	1			2	11
<i>Enterococcus</i>	17										17
total	160										

上記の191菌株より適当な *E. coli* および *Klebsiella* 各1株を選び、MIC と接種菌量の関係を SMP で検討した。増菌用培地に18時間培養した菌液を 10^3 , 10^5 , 10^7 倍に希釈し、これを接種菌液として使用した。完全発育と完全阻止との間には、静菌作用に基づく不完全阻止の段階がみられ、これら2菌での成績も図示すると Fig. 1 のごとくである。 10^3 倍希釈では 3,200 mcg/ml まで発育を全く阻止されなかった *E. coli* も、 10^7 倍希釈になると 25 mcg/ml 以下で完全に発育が阻止された。同様に 10^3 倍希釈では 1,600 mcg/ml ではじめて完全に発育が阻止される *Klebsiella* も 10^7 倍希釈では 25 mcg/ml 以下で完全に発育が阻止された。

2. 尿分離菌に対する MIC

増菌用培地に18時間培養した菌液を gram 陽性菌の場合には100倍に、gram 陰性菌の場合には1,000倍に希釈し、これを接種菌液として、SMP の MIC を191菌株で、SD の MIC を160菌株について測定した成績を Table 1, 2 に示した。

まず SMP の MIC (Table 1) をみると、*E. coli* 37株のうち2株 (5.4%) が 50 mcg/ml の MIC を示したが、他の35株は 3,200 mcg/ml 以上であった。*Klebsiella* 15株、*Cloaca* 13株のうち 800 mcg/ml, 1,600 mcg/ml の MIC を示すものがそれぞれ1株ずつあったが他はすべて 3,200 mcg/ml 以上であった。*Proteus mirabilis* 10株のうち4株 (40%)、1株 (10%) がそれぞれ 25, 100 mcg/ml の MIC を示した。*Pseudomonas* 24株のうち7株 (26.7%) は 400 mcg/ml までの MIC を示したが他はすべて 1,600 mcg/ml

以上であった。*Staphylococcus aureus* 29株では1株 (3.5%) が 50 mcg/ml の、*Staphylococcus epidermidis* 26株では1株 (3.9%) が 200 mcg/ml の MIC を示した。他はすべて 1,600 mcg/ml 以上に分布した。*Enterococcus* 19株では全くその発育を阻止しなかった。なお、*Staphylococcus aureus* 209P の MIC は 25 mcg/ml であった。

つぎに SD の MIC (Table 2) をみると、*E. coli* 41株のうち2株 (4.9%) が 200 mcg/ml の MIC を示したが、他の39株は 1,600 mcg/ml 以上であった。*Proteus mirabilis* 11株中4株 (36.4%)、*Pseudomonas* 18株中6株 (33.3%) が 100 mcg/ml 以下に分布し、他はすべて 1,600 mcg/ml 以上であった。*Cloaca* 16株では5株 (31.3%) が 200~1,600 mcg/ml に分布したが他はいずれも 3,200 mcg/ml 以上であった。*Staphylococcus aureus* および *epidermidis* の各17株のうち前者の6株 (35.3%) が 200 mcg/ml 以下の MIC を、後者の4株 (23.5%) が 400 mcg/ml 以下の MIC を示したが他はすべて 3,200 mcg/ml 以上であった。*Enterococcus* 17株はすべて 3,200 mcg/ml 以上であった。

最後に耐性限界値^{1,2)} で耐性菌の分離頻度を計算すると *E. coli* 94.6% (SMP), 100% (SD), *Klebsiella* 100% (SMP, SD), *Proteus mirabilis* 50% (SMP), 63.6% (SD), *Pseudomonas* 70.8% (SMP), 66.7% (SD), *Staphylococcus aureus* 100% (SMP), 94.1% (SD) となる。

sulfa 剤の MIC が以上のごとく高値をとるのは、接種菌量との関係を検討したさいに述べたとおり、静

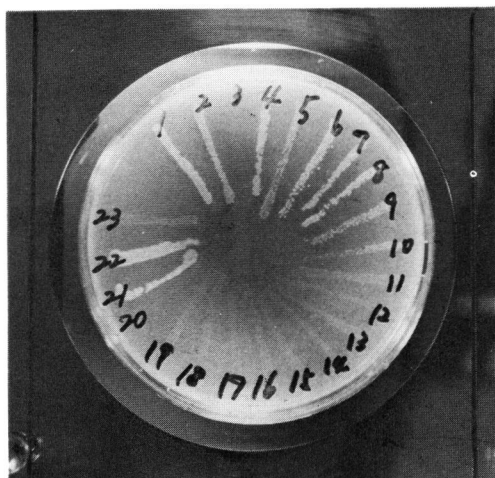


Fig. 2. SMP 25 mcg/ml の plate. No. 3 は完全に発育が阻止されているが, No. 20 はきわめて微量であるが発育が認められる.

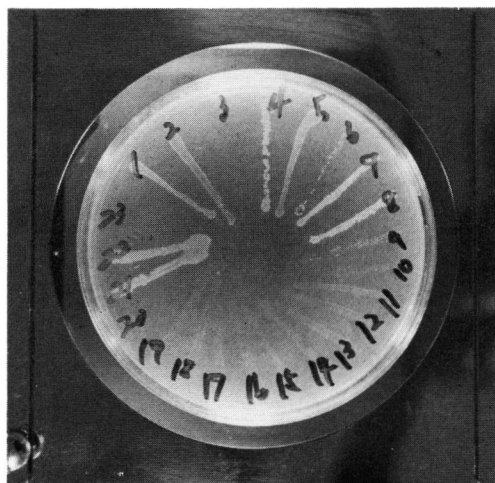


Fig. 3. SMP 800 mcg/ml の plate. No. 3, No. 20, No. 23 は完全に発育が阻止されている. Fig. 1 と比べると, 発育が不完全ながら阻止されているものが多い.

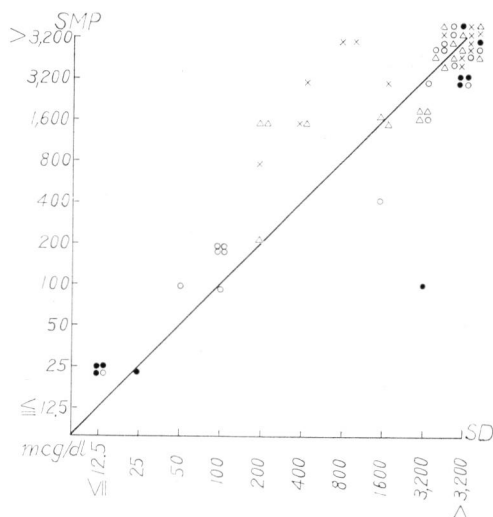
菌作用に基づく不完全阻止の段階が長いことも1因である (Fig. 2, 3).

3. SMP と SD の交叉耐性

Proteus mirabilis 10株, *Pseudomonas* 18株, *Cloaca* 13株, *Staphylococcus epidermidis* 17株に対する SMP と SD の MIC を比較した. その成績は Fig. 4 に示されるごとく明確な交叉耐性がみられた. ただ *Cloaca* に対して, SD は SMP より2~4倍ほど高い抗菌活性を示した.

4. 最近の抗生物質の MIC との比較

E. coli, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*



● *Proteus mirabilis* ○ *Pseudomonas*
× *Cloaca* △ *Staphylococcus epidermidis*

Fig. 4. Cross-resistance of SMP with SD.

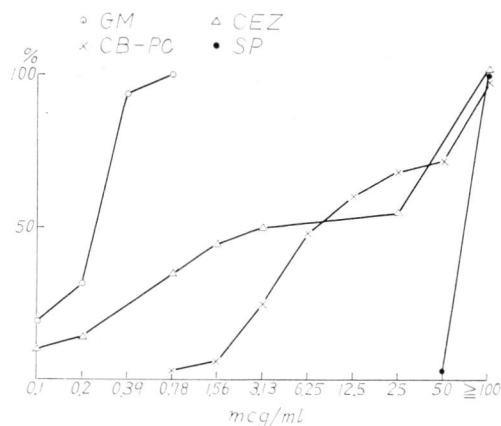


Fig. 5. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus*.

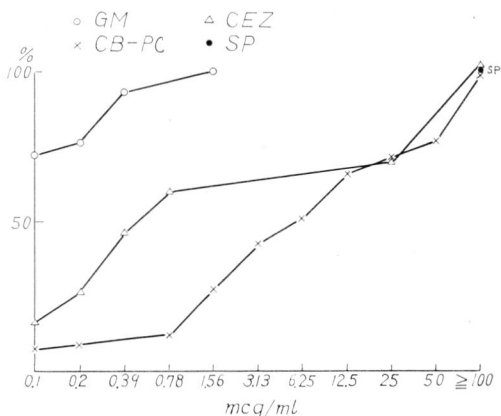


Fig. 6. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus epidermidis*.

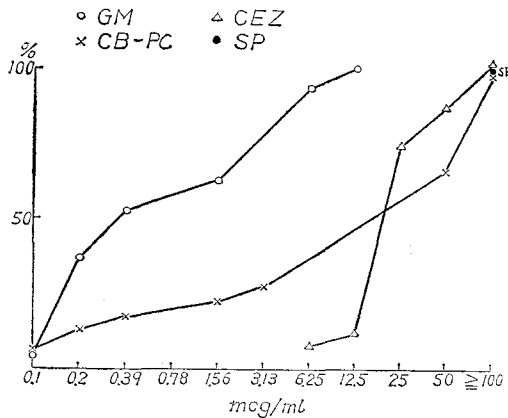


Fig. 7. Cumulative distribution of susceptibility of *Enterococcus*.

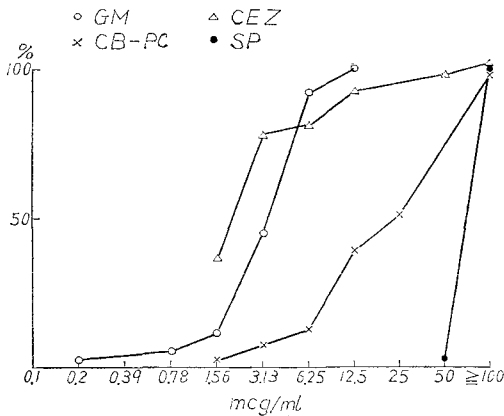


Fig. 8. Cumulative distribution of susceptibility of *E. coli*.

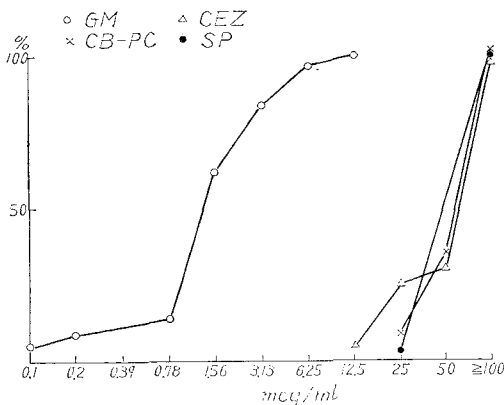


Fig. 9. Cumulative distribution of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*.

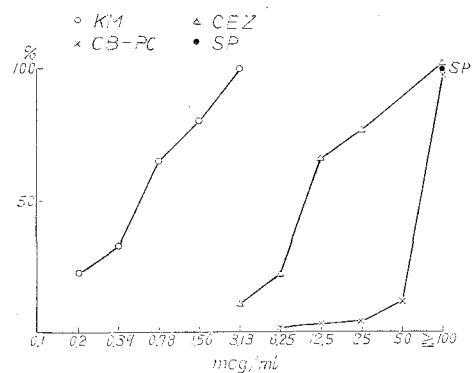


Fig. 10. Cumulative distribution of susceptibility of *Klebsiella*.

各30株に対する gentamicin (GM), carboxybenzylpenicillin (CB-PC), cefazolin (CEZ), SMP の MIC を測定し感受性累積曲線を描いた (Fig. 5~10). *E. coli* に対して CEZ と GM が同程度の抗菌活性を示したのを除くと, GM はもっとも活性に富み, CEZ は *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しては CB-PC より抗菌活性が強いが, *Enterococcus* に対しては同程度であった. *Pseudomonas* に対しては CEZ, CB-PC, SMP はいずれも抗菌活性が弱く, 同程度であった. SMP はこの *Pseudomonas* を含めて 100 mcg/ml までの範囲内では抗菌活性をほとんど認めることができなかった.

考 察

パラアミノ安息香酸エステルなどの拮抗物質を培地から完全に除外することが困難なため, sulfa 剤に対する感受性測定には大きな疑問を内包している. 接種菌量も18時間培養後のブイオンをそのまま接種菌液に使用したのでは MIC が大きくなりすぎ, 一般にはその量を減じて100倍希釈液が使用されている. われわれの成績も接種菌量の多寡によって MIC が変化することを示している.

われわれの成績に比べると, 保存菌株に対する sulfa 剤の MIC は一般にかなり小さくなっており, 中沢ら⁹⁾の病巣分離の *Staphylococcus* および *E. coli* に対する MIC においてもわれわれの成績を上まっている. これは二次性尿路感染症より分離される細菌の大部分が多剤高度耐性菌であることによると考えられる. sulfa 剤の種類による抗菌力の差について Knott ら¹⁰⁾ は, 7種類の sulfa 剤の試験管内抗菌作用を比較し, この試験管内抗菌力は実験的感染症に対する治療効果とはかなり一致するが詳細に調べると必ずしも

平行するものではないと述べている。わが国においても数種類の sulfa 剤の試験管内抗菌力を比較しているがその差は4倍ぐらいまでである^{5,7,9)}。

sulfa 剤の血中濃度および尿中排泄率については³⁻⁸⁾、¹¹⁾、被験動物や sulfa 剤の種類、投与量とその方法によって多様であるが、血中濃度をみると多くは 50 mcg/ml ぐらいから 150 mcg/ml 前後であり、尿中濃度は 500~600 mcg/ml ぐらいまでである。このことから考えると、われわれの対象となった二次性尿路感染症は sulfa 剤投与の適応にはならないように考えられる。

Knott ら¹⁰⁾は、sulfadiazine は sulfamethoxydiazine と同じ用量では、ほぼ5分の1程度の血中濃度しか得られなかったが、実験的感染症に対する治療効果は sulfamethoxydiazine のそれに匹敵する良好な成績が得られたと報告している。一般に sulfa 剤の治療効果は血中濃度と無関係であると考えられている。

とくに sulfa 剤では、*in vitro*の結果は培地と実験方法によってかなり大きな変動を示し、そのため精確な効力の量的比較および全般的な推論は困難で、確実性も乏しい。これに反して動物実験は、できるだけ実際の治療上の要求に適するようにおこなえば、治療効果の特性を知るうえではるかに信頼度が高いとされている¹⁰⁾。

上のような考え方に立てば、いちがいに sulfa 剤が無効だとは断言できないが、われわれの成績が示した、二次性尿路感染症より分離された細菌に対する sulfa 剤のきわめて乏しい抗菌力からは、sulfa 剤投与に大きな期待を寄せられないようである。

結 語

二次性尿路感染症から分離された191菌株に対する sulfamethoxypyrimidine および160菌株に対する sulfadiazine の MIC を測定し、その抗菌活性のきわめて弱いことを認識した。この MIC は接種菌量によって大幅に影響された。この sulfa 剤の MIC を gentamicin, carboxybenzylpenicillin, cefazolin の MIC と比較した。

欄筆にさいし恩師酒徳教授のご指導、ご校閲を深謝します。あわせて供試薬剤をいただいた日本シェーリ

ング社および協力を仰いだ研究室の豊島敏恵、藤田文美子両氏に感謝します。

文 献

- 1) グラム陰性桿菌感染症研究会：グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究 第1報 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性 (1965年). *Chemotherapy*, **15** : 581~587, 1967.
- 2) グラム陰性桿菌感染症研究会：グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究 第3報 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性 (1967年). *Chemotherapy*, **17** : 1533~1536, 1969.
- 3) 金政泰弘・ほか：Sulfamethoxypyrazine の基礎的検討 第1報. *Chemotherapy*, **15** : 571~576, 1967.
- 4) 金政泰弘・ほか：Sulfamethoxypyrazine の基礎的検討 第2報. *Chemotherapy*, **15** : 577~580, 1967.
- 5) 北本 治・深谷一太：Sulfamethoxypyrazine (Sulfalene) に関する研究. *Chemotherapy*, **16** : 765~769, 1968.
- 6) 北本 治・ほか：持続性ならびにその他のサルファ剤の化学的および生物学的測定による臓器内分布について. *Chemotherapy*, **10** : 320~324, 1962.
- 7) 北本 治・ほか：抗微生物剤の生体内動態に関する研究 —Sulfadiazole に関する研究—. *Chemotherapy*, **18** : 865~870, 1970.
- 8) 木村義民・ほか：新サルファ剤 Sulfalene (ポリサイダル) に関する基礎的研究. *Chemotherapy*, **15** : 542~545, 1967.
- 9) 中沢昭三・ほか：新サルファ剤 Sulfamethoxypyrazine に関する基礎的研究 第1報. *Chemotherapy*, **15** : 566~569, 1967.
- 10) Knott, T., Kutzsche, A. and Watter, A.M. : 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin の抗菌作用. *日独医報*, **10** : 654~676, 1965.
- 11) Scholtan, W. : Binding of long-acting sulphonamides on serum albumin. *Arzneimittelforsch.*, **11** : 707~713, 1961.

(1972年2月29日受付)